

7. Bioethik-Symposium Medizin im Wandel – Individualisierte Medizin auf der Basis humangenetischer Diagnostik

Gahl, Klaus

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 2011 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.18-30



J. Cramer Verlag, Braunschweig

7. Bioethik-Symposium

Medizin im Wandel – Individualisierte Medizin auf der Basis humangenetischer Diagnostik¹

Die rasant wachsenden Möglichkeiten der Gendiagnostik in der Klassifizierung, Therapie und Prognostik von Krankheiten bringen dem Grundlagenforscher und dem in der Versorgungsmedizin tätigen Arzt wie der nationalen und internationalen Jurisprudenz und dem Medizinethiker eine Fülle von Aufgaben, die nicht allein aus der je fachspezifischen Sicht sondern nur in interdisziplinärer Kooperation zu leisten sind. Auch bedarf es der kritischen Information und der wertorientierten Einbeziehung der Gesellschaft in die Reflexion der rasch fortschreitenden Entwicklung. Dem war das 7. Bioethik-Symposium der BWG in Kooperation mit der Akademie für Ethik in der Medizin, Göttingen, unter der Überschrift „*Gen-diagnostisch gestützte individualisierte Medizin*“ im Haus der Wissenschaft Braunschweig gewidmet. Es knüpfte an der Thematik des Vorjahr-Symposiums an.

„Was ist gen-diagnostisch gestützte individualisierte Medizin“ – dieser grundlegenden Frage ging Herr *Prof. Dr. Rudi Balling*, Direktor des Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, nach. Der Institutsname weist auf die interdisziplinäre Verzahnung von experimenteller Biologie, Bioinformation, Technologie und klinischer Forschung einschließlich gen-diagnostisch gestützter Medizin. – Ausgehend von dem Beispiel einer nach dem Prinzip „trial and error“ vorgehenden Suche nach einem individuell geeigneten blutdruck-senkenden Medikament mit möglichst geringen Nebenwirkungen stellte Balling den Unterschied zur heute möglichen Medikation auf der Grundlage genetischer Befunde dar. Ziel sei es, das richtige Medikament in richtiger Dosierung gegen die richtige Krankheit für den richtigen Patienten zu finden. Das erfordert die Kenntnis dessen, was in der Manifestation eines Krankheitsbildes ererbt und was erworben ist. Erbanlagen sind in den Sequenzen der doppelspiralig umeinander gewundenen Desoxyribonukleinsäure- (DNA-) Ketten in den Chro-

¹ Der hier von Klaus P. G. Gahl vorgelegte Bericht enthält Anteile des ausführlicheren Berichtes „7. Bioethik-Symposium: Medizin im Wandel – Individualisierte Medizin auf der Basis humangenetischer Diagnostik, Braunschweig, 2. Februar 2011“, erschienen in *Zschr Ethik in der Medizin* (2011) 23: 327–332, Springer-Verlag Heidelberg.

mosomen „verschlüsselt“; sie werden von sog. Messenger-Ribonukleinsäuren (mRNA) auf die Eiweiß produzierenden Ribosomen in der Zelle übertragen als Muster für die Synthese der für den Aufbau- und Erhaltungs-, den Wachstums- und Funktionsstoffwechsel der Zellen, Organe und des Gesamtorganismus nötigen Proteine. Die Analyse der DNA-Bausteine, der genetischen Einzelinformation erlaubt inzwischen, die Disposition für > 3000 unterschiedliche „Krankheitsentitäten“ zu erkennen.

Beispiel *Brustkrebs*: die bei einigen der Patientinnen vermehrte Bildung („Expression“) eines Rezeptors auf der Oberfläche von Brustkrebszellen macht den Tumor empfänglich für den Wachstumsstimulus von Oestrogen; dem ist durch den Hormon-Rezeptor-Hemmstoff Tamoxifen zu begegnen. Mittels dieses Medikamentes ist die Prognose für die „rezeptor-positiven“ Patientinnen deutlich zu verbessern.

Anders ist die Überaktivität eines „Signalmoleküls“, einer Tyrosinkinase, an der Oberfläche von Zellen der *chronischen myeloischen Leukämie* zu erklären, bei der durch Austausch („Translokation“) von Teilen zwischen den Chromosomen 9 und 22 ein „Fusionsprotein“ gebildet wird. Die so entstehende „hyperaktive“ Tyrosinkinase stößt die Kaskade der Wachstumsstimulation von der Zelloberfläche zum Zellkern an und löst damit das Tumorstadium der Leukämie-Zellen im Knochenmark aus. Hemmstoffe des Signalezyms, sog. Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), unterbinden den Stimulus und hemmen so die Entwicklung der Leukämie-Krankheit. Balling sprach von der „molekularen Diagnose“ von Subgruppen von Krankheiten, die bisher unter *einer* Bezeichnung zusammengefasst wurden

Die heute mögliche Automatisierungs- und Miniaturisierungstechnologie erlaube inzwischen binnen weniger Stunden eine nahezu vollständige Sequenzierung der chromosomalen DNA, und damit eine Aufklärung genetisch veranlagter Krankheiten.

War es bis vor wenigen Jahren allein die feingewebliche Untersuchung von Tumorgewebe unter dem Mikroskop, die eine Diagnostik und Gewebsdifferenzierung und „-typisierung“ ermöglichte, so ist es heute die molekulare Analyse von Eiweißen („Proteomik“) und des Genoms („Genomik“), die genetische Dispositionen zu Stoffwechselstörungen, neurodegenerativen Erkrankungen oder den individuellen Typen eines Tumors zu erkennen erlaubt. Für zahlreiche Krebsarten ergibt sich daraus eine individuelle Behandlungsmöglichkeit, sowohl für ein lokales als auch für ein auf die regionalen Lymphknoten oder sogar fernmetastatisch ausgebreitetes Tumorleiden.

Die Gen- oder Enzym- (Eiweiß-) Typisierung erlaubt in vielen Fällen auch eine „Stratifizierung“ von Patientenpopulationen, die unterschiedlich auf Medikamente ansprechen – von optimal bis gar nicht. Als Beispiele nannte Balling die „Überexpression“ von ERB-2 bei Brustkrebs, die durch entsprechende Rezep-

tor-Antikörper (z.B. Trastuzumab = Herceptin®) blockiert werden kann; eine für die Pathogenese des allergischen Asthma bronchiale wichtige Arachidonsäure-5-Lipoxygenase, die in der Leukotrien-Bildung beteiligt ist; Mutationen dieses Gens führen zu einer verminderten Antwort auf anti-asthmatische Anti-Leukotriene.

Die Möglichkeiten der Basierung medikamentöser Therapie auf genetischen Befunden rufen die Frage auf, ob die klinische Diagnostik von Krankheitsmanifestationen oder die Diagnostik genetischer Krankheitsdispositionen zu deren Prävention intensiviert werden sollte. Balling sprach von einem „Tsunami“ der mit den Analysemöglichkeiten unvorhersehbar wachsenden Datenflut. Die ca. 20.000 menschlichen Gene aus ca. 3 Milliarden Nukleotid-Basenpaaren kodieren für ca. 200.000 Proteine und 1.000 Stoffwechselprodukte. Das Genom jeder Zelle ist in dem biologischen Netzwerk und den Systemen von „Schaltkreisen“ der Regulator. Es ist aber für die aktuelle Krankheit nur ein mehr oder weniger bestimmender Faktor neben dem intra- und extrazellulären Umfeld, der „Umwelt“ i.w.S. in einem multifaktoriellen Zusammenspiel. Auch diese Einflüsse bedürfen – eingebettet in epidemiologische regionale und überregionale Erhebungen – der individuellen Aufklärung. So ist die gen-diagnostisch gestützte Medizin immer auch eine sozietäts-gestützte und mehr oder weniger globale Medizin. Am Ende warb Balling für eine stärker persönlich orientierte Medizin.

Herr Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Hamburg, führte prägnant das schon jetzt breite diagnostische und prognostische Aufgabenfeld gen-diagnostisch gestützter Medizin vor Augen. Ihre Bedeutung in der Onkologie liegt in der Prävention, der Früherkennung, der diagnostischen Sicherung und Typisierung einer klinisch manifesten Krankheit und deren Therapie, wie auch in der Sekundär- und Rezidivprophylaxe und -therapie und der prognostischen Beurteilung durch Selektion geeigneter Medikamente für den einzelnen Patienten.

Als Wirkungsmechanismen der das Zell- und Tumorwachstum hemmenden Medikamente kommen prinzipiell mehrere in Betracht: die „Besetzung“ der für Wachstumsfaktoren (Onkogene) empfänglichen Rezeptoren an der Oberfläche der Tumorzellen (z.B. durch Antikörper); die Hemmung der Übertragung des „Wachstumsimpulses“ durch den zellwandgebundenen Rezeptor ins Innere der Zellen (z.B. durch Tyrosinkinase-Inhibitoren); die Unterbrechung der Signaltransduktion innerhalb der Zelle zum Zellkern (auch durch TKI); die Hemmung des Nukleinsäure- (DNA-) Stoffwechsels und der „Transkription“ der DNA-Information über mRNA auf die Eiweißsynthese in der Zelle (z.B. durch Antimetaboliten).

Wörmanns erstes Beispiel war die *chronische myeloische Leukämie (CML)*, für die 1960 Nowell eine zytogenetische Aberration (Philadelphia-Chromosom) beschrieben hat; 1973 und 1983 wurde die reziproke Translokation von Teilen

der Chromosomen 9 und 22 (t 9;22) mit der Kodierung für ein „Fusionsprotein“ mit der Wirkung einer Tyrosinkinase identifiziert. Mit der gezielten Hemmung des durch die Translokation entstehenden BCR-/ABL-Protoonkogens, das die Transformierung normaler blutbildender Knochenmarkzellen zu Leukämie-Zellen bewirkt, mittels des TKI Imatinib wird die Todesrate gegenüber den konventionell zytostatisch behandelten Patienten signifikant gesenkt.

Anders ist die Situation bei der *akuten myeloischen Leukämie (AML)*, die (nach der WHO 2008) in 26 verschiedene Entitäten einschließlich zahlreicher genetisch definierter Formen klassifiziert wird. Während für die meisten Formen nur die ungezielte zytostatische Therapie in Frage kommt, lässt sich die relativ seltene *akute Promyelozytenleukämie* (mit der Gentranslokation t15;17) durch All-Trans-Retinol-Säure (ATRA) + Chemotherapie gut behandeln. ATRA führt zu einer normalen Differenzierung der Vorstufen der Leukämie-Zellen zu reifen Knochenmarkzellen, die die für die Patienten deletäre Blutgerinnungsstörung (die intravasale disseminierte Blutgerinnung DIC mit Verbrauchskoagulopathie) unterbinden. Die Überlebenschancen sind deutlich verbessert. Für andere Formen der AML hat die mit der Knochenmarktransplantation kombinierte Chemotherapie günstigere Remissionsraten.

Die mit dem Alter zunehmende *chronische lymphatische Leukämie (CLL)* weist häufig Chromosomenanomalien auf, die zu ganz unterschiedlichen Prognose-raten (Tumormassenzunahme oder Lymphozyten-Verdoppelungszeit) führen. Bei einigen Formen ist der Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Alemtuzumab), kombiniert mit Fludarabin, indiziert. Nach neueren Erkenntnissen ist der Nachweis eines Vorstadiums der *CLL* mittels molekulargenetischer und immunologischer Methoden möglich. Da jedoch derzeit nicht nachgewiesen ist, dass eine Therapie in diesem Frühstadium die Prognose der Patienten verbessert, werden diese Untersuchungen nicht routinemäßig durchgeführt.

Der 1. Teil von Wörmanns Vortrag galt der Bedeutung chromosomaler Normabweichungen in der Diagnostik und Klassifikation manifester Krankheiten (hier Leukämien), der 2. der Erkennung von genetisch fehl-kodierten Zelloberflächenrezeptoren für (tumor-) wachstumsfördernde Faktoren (EGFR) oder von ihnen angestoßene intrazelluläre Signaltransduktoren. Damit wird die Gentypisierung bei den sog. soliden Organtumoren für Therapieentscheidungen ebenso wichtig wie bei den Leukämien. Dem dienen auch epidemiologische Krebsregister. Sie sind für die Erfassung möglicher exogener krebs-auslösender und -fördernder Faktoren, zur Beurteilung verschiedener Therapie-Regime und für die prognostische Beurteilung des spontanen und des therapeutisch beeinflussten Verlaufes von Tumorkrankheiten wichtig. Derartige Register zeigen die relative Häufigkeit von Tumoren unter Frauen und Männern in unterschiedlichen Altersklassen. In Deutschland ist bei Frauen der Brustkrebs der führende bösartige Tumor vor Dickdarm- und Lungenkrebs; bei Männern überwiegt bei weitem der Lungenkrebs vor Dickdarm- und Prostata-Karzinom.

Das *Bronchialkarzinom* gehört bei Männern und Frauen zu den führenden Krebs-Todesursachen in Deutschland (Inzidenz² von 14,2 % bzw. 7,4 %) mit hoher Sterblichkeit³ (25,7 % bzw. 12,1 %). Lungen- oder Bronchialkarzinome werden histologisch unterteilt in „kleinzellige“ (15–20%) und die heterogene Gruppe „nicht-kleinzelliger Karzinome“ (NSCLC >80%). Von diesen lassen sich bei ca. 10–15% im Tumorgewebe aktivierende Mutationen des Zelloberflächen-Rezeptors EGFR (Epidermal growth factor receptor) für onkogene = tumorwachstum-auslösende oder -fördernde Substanzen nachweisen. Diese Mutation stimuliert über eine Signaltransduktionskette von Tyrosinkinase das Zellwachstum. Die signifikante Verbesserung der Prognose der auf die Behandlung mit TKI ansprechenden Patienten im Vergleich mit der konventionellen (operativen und zytostatischen) Therapie spricht für die Suche nach der EGFR-Mutation für die Entscheidung zur bestmöglichen Therapie.

In der Behandlung des *Dickdarmkrebses* steht nach der operativen Tumoresektion zur Reduktion des Risikos von Lokalrezidiven und Fernmetastasen das 5-Fluorouracil (5-FU) zur Verfügung, das auch gegen Brustkrebs eingesetzt wird. Die Substanz wird intrazellulär durch Dihydropyrimidin-Dehydrogenasen (DPDH) inaktiviert. Infolge einer sog. Punktmutation mit folglichem erblichen DPDH-Mangel (in < 1% der Patienten) können sich toxisch hohe Blut- und Knochenmarkspiegel der Substanz aufbauen, die zu fatalen Nebenwirkungen führen können (Knochenmarkschädigung mit u. U. lebensbedrohlicher Agranulozytose). Eine gen-diagnostisch gestützte Therapie ist jedoch erst mit Antikörpern gegen EGFR an der Tumorzelloberfläche (bei gleichzeitigem Nachweis von nicht mutiertem KRAS-Gen) möglich. Deren Anwendung setzt den kombinierten Einsatz immunologischer Methoden zum Nachweis der spezifischen Rezeptoren und den Ausschluss von KRAS-Mutationen voraus. Die gegenüber der konventionellen Behandlung verbesserten Heilungsraten rechtfertigen die teure Therapie, wenn der Kranke nicht auf die bisherige Standardtherapie anspricht oder Nebenwirkungen ein zu hohes Risiko bringen.

Der *Brustkrebs (Mammakarzinom)* ist bei Frauen weltweit die häufigste Krebserkrankung, bis zu 5% genetisch bedingt. Am häufigsten sind Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA1 und 2. Von den Gen-Trägerinnen erkranken 55–85% im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, oft beidseitig und meist früher als bei der nicht genetisch veranlagten Form. Lässt sich am Tumorgewebe selbst eine Überexpression des „human epidermal growth factor receptor“ (HER2)

² Inzidenz = Zahl der neu auftretenden Erkrankungsfälle pro Jahr bezogen auf die Zahl der in der Bevölkerung nicht betroffenen Menschen.

³ Sterblichkeit = Mortalität = Zahl der in der Gesamtbevölkerung an der Krankheit Verstorbenen. – Letalität = Zahl der an der Krankheit Verstorbenen bezogen auf die Zahl der Erkrankten.

nachweisen, ist eine zusätzliche Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper möglich (Trastuzumab = Herceptin®). Er blockt HER2 und hemmt damit das Tumorwachstum. Die Überlebensrate der Frauen wird hochsignifikant verbessert. Ein weiteres pharmakologisches Ziel ist die durch HER2 gesteigerte Tyrosinkinase-Aktivität, die ebenfalls zum Tumorwachstum führt. TKI (zusätzlich zur bisher bevorzugten Therapie) steigern die Verbesserung und die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit signifikant.

Die Möglichkeit gen-diagnostisch gestützter Therapie wird (nicht nur beim Mammakarzinom) durch sog. Genexpressionsprofile erweitert. Aufgrund derartiger „Profile“ („70-Gen-Signatur“ MammaPrint® oder 21 Gene bei „Oncotype DX®“) lassen sich von klinisch-pathologischen Prognose-Faktoren (Alter, Tumorgroße, histologischer Tumortyp, pathologisches Grading, Lymphknoten- und Hormonrezeptorstatus oder Überexpression von HER2) unabhängige prognostische Informationen gewinnen. Aufgrund solcher Profile sind bereits im Frühstadium (ohne Lymphknotenbefall und Hormonrezeptor-positiven Befund) drei Gruppen von Patienten hinsichtlich der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit zu unterscheiden: bei niedrigem Rezidiv-Risikoprofil profitieren die Frauen gar nicht, bei hohem Risikoprofil jedoch eklatant über einen Zeitraum von 10 Jahren.

Molekulargenetische Diagnostik dient demnach nicht nur der Entscheidung zur kurativen Therapie im akuten Krankheitsstadium sondern auch der zur Sekundärprophylaxe.

Als Beispiel für nicht tumoröse, wohl aber genetisch disponierte Erkrankungen nannte Wörmann angeborene Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathien) mit der Faktor-V-(Leiden)-Mutation mit der sog. APC-Resistenz oder dem genetisch bedingten Protein-C- oder -S- oder Antithrombin-III-Mangel. Derartige Konstellationen führen spontan oder durch nicht-genetische Einflussfaktoren (Immobilität, Operationen, Medikamente, Schwangerschaft, Übergewicht u.a.) zu deutlich erhöhter Thromboseneigung mit Rückfallrisiko. Die Faktor-V-Mutation macht den Träger resistent gegen das aktivierte Protein-C, das für die Blutgerinnung wichtig ist. Wenngleich bei heterozygoter Faktor-V-Mutation (in ca. 5–8% der europäischen Bevölkerung, bei Thrombose-Patienten in 30–40%) das Thromboserisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 5 bis 10fache, bei homozygoter Mutation sogar auf das 50 bis > 80fache erhöht ist, gibt es bisher keine Empfehlung für präventive genetische Untersuchungen im Blick auf Therapieentscheidungen oder die Prophylaxe mittels Antikoagulantien.

Wörmanns sehr klare Darstellung der jetzt schon erstaunlich vielfältigen Perspektiven gen-diagnostisch gestützter individualisierter Medizin von der Prävention über Diagnostik, prognostische Beurteilung und Therapie-Steuerung bis zur Sekundär-(Rezidiv-)Prophylaxe machte die Bedeutung dieses fast explosiv wachsenden Bereiches der praktischen Medizin überaus deutlich.

In die vielfältige *rechtliche Problematik* gen-diagnostisch gestützter individualisierter Medizin führte MinDir. Dr. jur. Wolfram Eberbach, Thüringer Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur, Erfurt, ein.

Wenngleich seit jeher Ärzte stets bemüht sind, dem einzelnen Kranken gerecht zu werden und „individualisierte Medizin“ nicht neu scheint, so sind doch Diagnostik und Therapie mehr oder weniger standardisiert, d. h. auf kollektive Erfahrung gestützt. Im Rahmen des Symposiums ging es aber um gen-diagnostisch gestützte Medizin. Deren Voraussetzung ist die Kenntnis von Genvarianten, die für die Krankheitsentwicklung oder für die Wirksamkeit zu wählender Medikamente mitbestimmend sind. Zugleich ergibt sich die Chance, auch für sog. *seltene Krankheiten* (< 1:2.000 Personen; in Deutschland etwa 2,5 bis 5 Mill.) „maßgeschneiderte“ Therapien zu entwickeln. Die *Handlungsdimensionen* dieser Medizin reichen von der benötigten Technologie und Kenntnis der Forschungslage zu Standardtherapien und möglichen Stratifizierungen von Patientengruppen bis zur Stärkung des Patientenwissens; von der Entwicklung von Produkten und Dienstleistungen, der Erstellung von Datenbanken, der Entwicklung neuer Diagnostika und Therapeutika bis zu forcierten Präventionsangeboten; von den sozioökonomischen Rahmenbedingungen wie der Kooperation multipler Partner, neuen Zulassungsprozessen und Erstattungsstrategien bis zum Schutz der Privatsphäre; schließlich von den wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen auf den Marktzugang für neue Therapien bis zur angemessenen Preisgestaltung im Gesundheitssystem.

I. Arzt-Patienten-Verhältnis

1. Aufklärung: Wie alles ärztliche Handeln der vermittelbaren Begründung, der Aufklärung über Sinn und Zweck, Nutzen und Risiko, Durchführung und Alternativen bedarf, so auch die gen-diagnostisch gestützte Medizin. Die *Informationsansprüche* der Patienten werden sich beträchtlich erweitern. Damit stellen sich *höhere Anforderungen* an die ärztliche Fähigkeit, schwierige Sachverhalte verständlich zu erklären. Zu beachten sind dabei die Vorschriften des *Gen-diagnostikgesetzes*: Nach §§ 9ff GenDG ist der Patient *aufzuklären* über Wesen, Bedeutung und Tragweite genetischer Untersuchungen. Eine Einwilligung vorausgesetzt, muss der Arzt den Patienten zusätzlich *beraten*. *Aufklärung* und *Untersuchung* dürfen grundsätzlich von jedem Arzt durchgeführt werden. Die *genetische Beratung* darf hingegen nur ein *Facharzt* für Humangenetik vornehmen oder ein Arzt, der sich gemäß *Weiterbildungsordnung qualifiziert* hat. Da vermutlich künftig genetische Untersuchungen *zunehmen* und Fachärzte für Humangenetik zeitlich kaum in der Lage sein werden, die Aufklärungs- und Beratungserfordernisse zu erfüllen, kann sich für *niedergelassene Ärzte* die Frage stellen, ob es sinnvoll ist, eine solche *Zusatzqualifikation* zu erwerben. Auch der *fachärztlich* oder *humangenetisch qualifizierte Arzt* wird sich einen viel höheren Wissensstand als bisher erarbeiten müssen. *Prädiktive* genetische Un-

tersuchungen erfordern eine vorausgehende Beratung. Sie dürfen grundsätzlich nur von einem FA für Humangenetik oder für genetische Untersuchungen qualifizierten Ärzten durchgeführt werden. Unter dem Aspekt der *Arzthaftung* ergeben sich Folgerungen: Versäumt der Arzt, seinem Patienten eine mögliche individualisierte Diagnostik anzubieten, kann ihn der Vorwurf treffen, *fehlerhaft gehandelt* zu haben; bietet er zwar die notwendige Diagnostik an, wird aber den erhöhten Anforderungen an die Aufklärung nicht gerecht, ist eine erteilte *Einwilligung* des Patienten in die Untersuchung unwirksam. Auch hier drohen dem Arzt wegen eines *Aufklärungsfehlers* haftungsrechtliche Folgen; so auch dem die *genetische Beratung* durchführenden Arzt bei unzulänglicher Wissensvermittlung.

Die vom Gesetz geforderte Ausführlichkeit der Aufklärungs- und Beratungsgespräche und deren *Zeitaufwand* müssen in der *ärztlichen Gebührenordnung* angemessen berücksichtigt werden.

2. *Therapie*: Auch *Therapieentscheidungen* werden *verschärften Anforderungen* unterliegen. Der Patient hat grundsätzlich *Anspruch* auf eine optimale *Therapie*. Das erfordert eine exakte Diagnose und die Wahl der *risikoärmsten* und bestmöglichen Medikation. Es geht um das richtige Medikament in der richtigen Dosierung für den richtigen Patienten.

Der „Standard“ der Therapie wird damit bei der individualisierten Medizin *zunehmend differenziert*. *Tendenziell* ist er damit *in Auflösung begriffen*. Je kleiner weil spezifischer die Patientengruppen, desto weniger kann man doch von Behandlungs-Standard sprechen.

Hieraus ergeben sich folgende Konsequenzen: Die Aufteilung in genetische Sub-Gruppen entzieht der Forderung nach einer *Evidenzbasierung* der Therapie den Boden. Der Arzt wird sich nicht auf kollektive Erfahrungen stützen können, wo es um *individualisierte Therapie* geht. Verfehlt der Arzt die Individualisierung durch falsche Sub-Gruppen-Zuordnung und wählt er daher eine suboptimale Behandlung, drohen ihm *haftungsrechtliche Folgen*.

II. Neue Aspekte

Neben diese traditionellen Felder des Arztrechts treten zusätzliche, von der Individualisierung der Medizin ausgelöste Herausforderungen.

1. *Mitbetroffene Verwandte*: Genetisch gestützte Medizin erlaubt auch immer genauere *Erkenntnisse* darüber, ob Verwandte des untersuchten Patienten auch Träger bestimmter Dispositionen zu Erbkrankheiten sind. Damit bekommt die *ärztliche Schweigepflicht* eine größere Tragweite. Zumal bei vermeidbaren oder behandelbaren Erbkrankheiten könnte man eine *moralische Pflicht* sehen, Verwandte darüber zu *informieren*. Ihnen würde damit ermöglicht, sei es für sich selbst, sei es für eventuelle Nachkommen Vorsorge zu treffen. Andererseits be-

steht die Gefahr, den betroffenen Verwandten ein *unerwünschtes Wissen* aufzudrängen. Das *Recht auf Wissen* des einen kann in Konflikt geraten mit dem *Recht auf Nichtwissen* anderer.

Das *Gendiagnostikgesetz* (in § 10, Abs. 3) hat diese Problematik aufgegriffen. Der Arzt darf sich nicht ungefragt an die Verwandten wenden, sondern er hat dem Untersuchten zu empfehlen, den Angehörigen nahezulegen, sich ggf. einer genetischen Beratung zu unterziehen. Das Gesetz hat den *Arzt* aus der rechtlichen Verantwortung entlassen.

2. *Vorsorge*: Die individualisierte Medizin wird auch die *Prävention* von Krankheiten verändern. Problematisch ist bereits, wie weit es überhaupt um *Krankheit* geht.

a) Zum *Krankheitsbegriff*: Ohne auf dessen umfangreiche Diskussion einzugehen, scheinen zwei Überlegungen plausibel: Gesund- und Kranksein stellen Eckpunkte eines *Kontinuums* leiblicher Befindlichkeit dar. Eine *allgemeine Definition*, bei welcher spezifischen Befindlichkeit *begrifflich* Gesundheit in Krankheit umschlägt, erscheint deshalb kaum möglich. Oft wird schon ein als pathologisch beurteilter genetischer Befund, eine Krankheitsanlage, wie eine manifeste Krankheit als *behandlungsbedürftig* angesehen. Ein solcher deontologischer, d.h. ein zur Behandlung verpflichtender Krankheitsbegriff würde auch für die *prädiktive Medizin* gelten.

b) *Präventive Medizin – primäre Prävention*: Mit der *primären Prävention* soll i. S. der *Prophylaxe* das Krankwerden verhindert oder doch hinausgeschoben werden. Dem dienen vor allem eine gesundheitsbewusste Lebensweise und Screening- und Früherkennungsuntersuchungen. Die gen-diagnostisch gestützte Medizin könnte hier künftig insofern nützen, als sie präzisere Auskunft geben mag, ob der Ratsuchende auf bestimmte *genetische Gegebenheiten* achten muss. Eine unzureichende Beratung kann hier strafrechtliche Konsequenzen haben.

c) *Prädiktive Medizin – sekundäre Prävention*: Genetische Untersuchungen können auch bei symptomlosen Patienten *Krankheitsdispositionen* aufdecken; ob und wann sich diese als Krankheit manifestieren, ist kaum mit Sicherheit vorauszusagen. Darin aber eine Indikation zur Intervention sehen zu wollen, ist problematisch. Es bedarf einer sehr differenzierten *Aufklärung* und *Abwägung*.

– Die zunehmenden Möglichkeiten prädiktiver Diagnostik steigern den immer größeren *Wissensbedarf* der Patienten. Nicht nur *nach*, sondern auch schon *vor* der Untersuchung ist eine ausführliche *genetische Beratung* vorgeschrieben (§ 10 Abs. 2 GenDG). Das stellt immer höhere Ansprüche an das *Wissen des Arztes* und seine Fähigkeit, dieses Wissen angemessen dem Patienten zu *vermitteln*.

3. *Wunscherfüllende Medizin*: Die wachsenden Möglichkeiten medikamentöser *Steigerung gesunder Fähigkeiten* (Enhancement) oder chirurgischer *Ver-*

schönerung wecken immer mehr die Bitte um derartige „individualisierte“, wenngleich nicht gen-diagnostisch gestützte Maßnahmen. Medizinrechtlich relevant ist hier das Fehlen der medizinischen *Indikation*. Allein die *Einwilligung* rechtfertigt den Eingriff. Wunscherfüllende Medizin erfordert ein Höchstmaß an Aufklärung. In ihr treffen kumulativ die gesteigerten *Informationspflichten* der individualisierten Medizin und die vom Recht geforderte umfangreiche *Aufklärung* zusammen. Auch steigen die *Haftungsrisiken* für den Arzt weiter an.

5. *Individualisierte Nahrungsmittel*: Künftig sollen bei gen-diagnostisch ermittelten Nährstoffunverträglichkeiten genetisch „angepasste“ Nahrungsmittel vorbeugend oder lindernd verschreibungsfähig werden. Der Konnex zur individualisierten Medizin ist offensichtlich. Wie ist aber der *Marktzugang* solcher „Pharma-Lebensmittel“ zu regeln: nach den gleichen *Zulassungsverfahren* wie Medikamente oder gemäß Nahrungsmittelgesetzen? Werden die Gesetzlichen Krankenkassen sie bezahlen? Können sie die Voraussetzung der Notwendigkeit für eine ärztliche Behandlung erfüllen? Wie wird der *Verbraucherschutz* organisiert?

Der Umfang medizinisch relevanter ärztlicher Beratungs- und Aufklärungsgegenstände wird damit beträchtlich ausgeweitet. Der Arzt muss die genetische Konstitution seiner Patienten mit den pharmazeutischen Inhaltsstoffen und ihren spezifischen Wirkungen „abstimmen“. Auch hier sind Haftungsfälle wegen unzulänglicher *Beratung* nicht ausgeschlossen.

III. Individuelle gegen gesellschaftliche Interessen

Genetisch gestützte Medizin eröffnet vielfältige medizinische Handlungsoptionen, die individuell wahrgenommen, jedoch bisher nicht gesellschaftlich gefordert werden können, würde doch damit das „*Recht auf Nichtwissen*“ der eigenen genetischen Disposition tangiert. Einer solidarisch begründeten Wissenspflicht setzt das *Gendiagnostikgesetz* Grenzen.

Im Blick auf die Solidargemeinschaft mit ihrem Anspruch auf funktionsfähige soziale Sicherungssysteme erweist sich die Freiheit zur „Test-Verweigerung“ mit ihren möglichen medizinischen Konsequenzen jedoch als problematisch. Zu diskutieren ist, ob „Testverweigerer“ zur Kostenübernahme bei Erkrankungen, die in Kenntnis der genetischen Disposition hätten vermieden oder besser behandelt werden können, verpflichtet werden können mit dem Hinweis auf eine sozial erwartete Übernahme von Eigenverantwortung.

Zusammenfassung und Ausblick:

Auf der *individuellen Ebene* wird die gen-diagnostisch gestützte Medizin die Kenntnisse über Ursachen, Bedingungen und Therapiemöglichkeiten vieler Krankheiten bringen. Damit steigen die Erwartungen und Forderungen an die

Gesundheitsverantwortung und das Gesundheitsverhalten der (potentiell) Kranken an. Seitens der Ärzte wachsen die Anforderungen an das Wissen, an die Informations- und Kommunikationskompetenz. Die Therapie wird sich von bisherigen Standards zu subpopulationsbezogenen Behandlungen bewegen. Die Herstellung „pharmazeutischer Lebensmittel“ wird die Medizinalberufe mit weiteren Wissens- und Aufklärungs(an)forderungen belasten.

Auf der *kollektiven Ebene* werden im *Gesundheitssystem* Änderungen der *Gebührenordnung* für Beratungsaufwand und Haftungsrisikoabdeckung sowie neue *Zulassungsverfahren* für Medikamente und eigens für pharmazeutische Lebensmittel entwickelt werden müssen. Auch sind *Individualrechte* zum Schutz der Privatsphäre und *Kollektivinteressen* im Blick auf die Funktionsfähigkeit der solidarischen *Sozialsicherungssysteme* neu auszutarieren.

Der Vortrag von Herrn Dr. Eberbach verdeutlichte, wie vielfältig derzeitige Grenzen gültiger Patientenrechte und Arztpflichten durch die gen-diagnostisch gestützte Medizin erweitert und neu formuliert werden müssen.

Über „ethische Perspektiven 'individualisierter' Medizin“ sprach Frau *Prof. Dr. Silke Schicktanz*, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin der Universitätsmedizin Göttingen.

Zielsetzung gendiagnostisch gestützter Medizin sei vornehmlich die Sicherung medikamentöser Therapie durch Vermeidung von Pharmaka, die genetisch-metabolisch bedingt für einzelne Personen unwirksam sind oder die schwerwiegende Nebenwirkungen befürchten lassen. Ob eine so auf den Patienten zugeschnittene Behandlung wirklich einer Individualisierung, gar einer Personalisierung der Medizin entspricht, stellte Schicktanz in Frage. Vielmehr werde durch die Gendiagnostik nur eine statistische Aussonderung von Personengruppen aus der Bevölkerung vorgenommen, für die aufgrund ihres genetisch bestimmten Arzneimittel-Stoffwechsels ein Nutzen einer ins Auge gefassten Medikation zu erwarten ist. Hier könnten jedoch falsche Erwartungen in die Aussagekraft von genetischen Tests (sie erreichen nie eine 100%ige Sensibilität und Spezifität) geweckt werden, auch durch metaphorisch manipulativen Wortgebrauch („Therapiesicherheit“, „responder/non-responder“, „persönliche Medizin“).

So wünschenswert die Zielsetzung (Reduktion von Nebenwirkungen bei fehlendem Nutzen, individuell angepasste Dosierung, Kostenersparnis von nicht effektiven Medikamenten), so ist doch zu bedenken, dass (1.) nicht alle getesteten Patienten profitieren, (2.) auch bereits bekannte Behandlungsregime hinsichtlich des individuellen Nutzens und der Risiken evaluiert werden müssen, (3.) dieser forschungsintensive Bereich zu erheblichen Kostensteigerungen im Gesundheitswesen führen wird. Schließlich darf die Fokussierung auf Genkonstellationen nicht den Kranken als Person aus den Augen verlieren lassen.

Als Beispiel für eine auf individualisierte Medizin zielende Kooperation von Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten und Pathologen nannte Schicktanzen das KFO 179 Projekt in Göttingen (seit 2008) unter Einbeziehung krankheitsrelevanter Genexpressions-Marker. Das Projekt macht die Notwendigkeit solcher interdisziplinären Kooperation deutlich und lässt die vielfältigen praktischen und ethischen Fragen der Umsetzung derartiger Projekte in der Betreuung chronisch Kranker und von Tumorpatienten im Besonderen erkennen. Die erwartete Verbesserung der Arzt-Kranker-Interaktion, die größere Zufriedenheit der Patienten im Blick auf verlängerte Überlebenszeiten und bessere Lebensqualität ist gleichwohl schon jetzt zu erkennen. Es bleiben die Probleme der nicht mehr auf die enge Zweierbeziehung im Arztkontakt konzentrierten Bindung, das Problem der Einwilligung in die genetische Diagnostik und des Umgangs mit der genetischen Information, an die sich positive Erwartungen und Ängste knüpfen. Auch bleibt zu fragen, wie mit den Kranken, die voraussichtlich nicht von der Therapie profitieren („non-responder“), umzugehen ist, für die nur die nicht zufrieden stellenden „konventionellen“ Behandlungsverfahren in Frage kommen. In der Betreuung anderer chronisch Kranker, so mehr noch bei Tumor-Patienten ist die psychische Belastung auch der Angehörigen in der Kommunikation immens. Wie schon nicht tumor-krankte Personen mit chronischen, nur linderbaren, aber nicht heilbaren Krankheiten (schwerwiegende rheumatologische oder immunologische Erkrankungen), so stellen Krebs-Kranke besondere Herausforderungen an die Interpretations-, Informations- und Kommunikationskompetenz der Ärzte bezüglich der methodischen, diagnostischen und prognostischen Aussagen. Auch ist die immense psychische Belastung der Angehörigen zu beachten. Kritisch bleiben die Integration genetischer Daten in die gesamtklinische Beurteilung und die Abwägung zwischen klinischer Evidenz und Erfahrung. Individuell stellt sich das Problem des für jede Therapie, ja auch jeden diagnostischen Eingriff unabdingbaren „informed consent“, ohne den ärztliche Behandlung rechtlich nicht zulässig ist. Ist schon durch die genetische Diagnostik als solche die Arzt-Patient-Beziehung zu der Verantwortung für biologisch Verwandte hin aufgebrochen, so ist durch die Berücksichtigung der Kosten – ob nun für eine gen-diagnostisch gestützte Erfolg versprechende oder für eine unsichere oder gar vermutlich unwirksame Therapie – die Entscheidung eingebettet in die Belange der Solidargemeinschaft.

Für die Pharma-Industrie stellt sich angesichts der genetischen Ermittlung nur kleiner Patientengruppen die Aufgabe, Therapeutika herzustellen für stets nur kleine Patientengruppen (sog. orphan disease Untergruppen).

Schicktanzen fasste ihren Vortrag dahingehend zusammen, dass für den Medizinethiker die Chance gen-diagnostisch gestützter Medizin in einer frühzeitig ansetzenden sozial-empirischen und ethischen Folgenforschung entsteht; eine kritische Reflexion der hohen Erwartungen und der unangemessenen, mögli-

cherweise auch manipulativen Rhetorik erforderlich sei; die Gefahr einer genetischen Biologisierung komplexer Erkrankungen und pharmakologischer Prozesse bestehe; die genetisch gestützte Medizin nicht von der Verpflichtung der sorgfältigen Prüfung und der Verfolgung hoher Standards bezüglich konventioneller Therapieverfahren entbinde und eine besonders sensible Kommunikationskompetenz für die Ermittlung des „informed consent“ nötig ist; dass schließlich die „non-responder“ für die Betreuung nicht nur psychisch schwierig sondern auch aus ethischer Sicht besonders zu beachten seien.

Schlusswort:

Birgt schon die genetische Diagnostik als solche mit der Überschreitung der Arzt-Patient-Beziehung auf Drittpersonen hin, auf die biologischen Angehörigen, rechtliche und ethische Probleme, so werden diese im Zusammenhang mit der darauf gestützten Medizin in Früherkennung, Prävention, Therapie und Prognose um ein Mehrfaches verschärft. Die immensen Fortschritte bringen eine unermessliche Datenfülle, die nur in Großrechnern in Verbundsystemen, in riesigen Biobanken zu bewältigen sind. Sie werden das klinische Feld schier unabsehbar erweitern. Gewinnung, Dokumentation und Verwaltung der „Daten“ müssen zunehmend nationalen und internationalen juristischen Sicherheitsregelungen entsprechen. Die Ausweitung genetischer Diagnostik kann aber zu einer Biologisierung, ja Genetisierung von Krankheit führen, die die je persönliche Betroffenheit des Kranken durch sein Kranksein aus den Augen verliert. Die genetische Konstellation einschließlich der Disposition zu Krankheiten ist wohl notwendige aber nicht hinreichende Voraussetzung, insofern nicht (mono-)kausale Bedingung, sie ist Ermöglichungsgrundlage, insofern nicht determinierende Gegebenheit, sie ist nicht Krankheit. Eine molekular-genetische Krankheitsdefinition wäre ein inakzeptabler Reduktionismus.

Auch dieses 7. Bioethik-Symposium machte das Erfordernis interdisziplinärer Kooperation deutlich. So bedarf die Entwicklung gen-diagnostisch gestützter Medizin der zeitgleichen Reflexion hinsichtlich ihrer individual- und sozial-ethischen Rechtfertigung und sozialen Gerechtigkeit wie des anthropologischen Selbstverhältnisses, der *conditio humana* auch in der Spannung zwischen Perfektibilität und unaufhebbarer Kontingenz.